



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
GRADO EN FARMACIA  
TRABAJO FIN DE GRADO**

**Factores de riesgo asociados a la Enfermedad  
de Alzheimer**

**Alumno: Alejandro Fierro Aguilar**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**Universidad de Sevilla**

**Facultad de Farmacia**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Factores asociados a la Enfermedad de Alzheimer**

**Alejandro Fierro Aguilar**

**Julio 2022, Sevilla**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular**

**Tutor: Ana María Espinosa Oliva**

**Trabajo Bibliográfico**

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Definición.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Epidemiología.....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN .....,.....</b>	<b>12</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Factores de riesgo genéticos.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Diabetes Mellitus 2.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 Enfermedad cerebrovascular asociado a la edad.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4 Hipertensión.....</b>	<b>18</b>
<b>4.5 Dislipidemia.....</b>	<b>19</b>
<b>4.6 Infecciones.....</b>	<b>19</b>
<b>4.7 Periodontitis.....</b>	<b>20</b>
<b>4.8 Exposición a metales.....</b>	<b>21</b>
<b>4.9 Exposición al tabaco.....</b>	<b>22</b>
<b>4.10 Menopausia.....</b>	<b>23</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>28</b>
<b>7. WEBGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

La **enfermedad de Alzheimer** (EA) es la forma más prevalente de demencia senil, la cual se ha convertido en un problema de salud pública debido al aumento masivo de los casos, constituyendo un gran impedimento tanto en la calidad de vida de nuestros pacientes como de sus familias y cuidadores. Se manifiesta a través de una pérdida progresiva tanto de la memoria como de la función cognitiva, generando posteriormente ciertas deficiencias tanto del lenguaje como de otras habilidades, que finalmente podrían desembocar en trastornos del comportamiento como la agresividad o la depresión. Actualmente se piensa que los principales motivos de la aparición de EA son la presencia de ciertas placas extracelulares de péptido  $\beta$ -amiloide insoluble ( $A\beta$ ) y ovillos neurofibrilares (NFT), en el citoplasma neuronal, que poseen la proteína tau hiperfosforilada; aunque aún sigue sin estar claro. Por tanto, existe un gran interés en analizar e investigar nuevos factores de riesgo tanto modificables como no modificables y su mecanismo de acción por el cual podrían generar la EA. Algunos de los casos son atribuibles a **factores genéticos**, sin embargo, el resto son debidos a **factores modificables** como bien pueden ser la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, el colesterol, el consumo de tabaco...

El principal objetivo de esta revisión es abordar los principales **factores de riesgo** de la EA con el fin de entender el mecanismo por el cual desarrollan la enfermedad, cuya comprensión podría ayudar a entenderla mejor con el fin de poder prevenir nuevos casos con suficiente antelación y bajar la comentada prevalencia.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, factores de riesgo, factores genéticos, factores modificables

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Definición

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia senil más común, la cual se puede definir como una enfermedad neurodegenerativa de progresión lenta caracterizada por placas neuríticas formadas por depósitos de péptido beta amiloide ( $A\beta$ , del inglés *amyloid- $\beta$* ) y ovillos neurofibrilares (NFT, del inglés *neurofibrillary tangles*) formados por la acumulación de tau fosforilada. Ambos factores afectan a ciertas áreas del cerebro, como el lóbulo temporal medial y estructuras neocorticales (figura 1) (Breijyeh and Karaman, 2020).

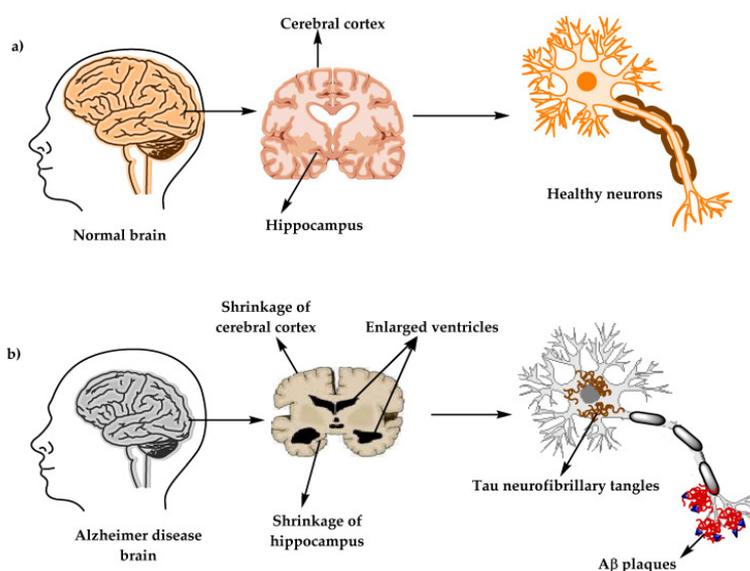


Figura 1. La estructura fisiológica del cerebro y las neuronas en (a) el cerebro sano y (b) el cerebro de la enfermedad de Alzheimer (EA). Tomado de Breijyeh and Karaman, 2020.

La EA desde siempre ha sido considerada como una enfermedad multifactorial con diversos factores de riesgo atribuibles a ella como el aumento de la edad, factores genéticos, las enfermedades vasculares, las infecciones y otros factores (figura 2), los cuales vamos a entrar en profundidad en esta revisión.

Actualmente se desconoce la causa subyacente de los cambios patológicos en la EA ( $A\beta$ , NFT y pérdida sináptica). Existen diversas hipótesis acerca de la causa principal de la enfermedad, aunque a día de hoy no existe una teoría exacta para explicar su patogénesis (Breijyeh and Karaman, 2020).

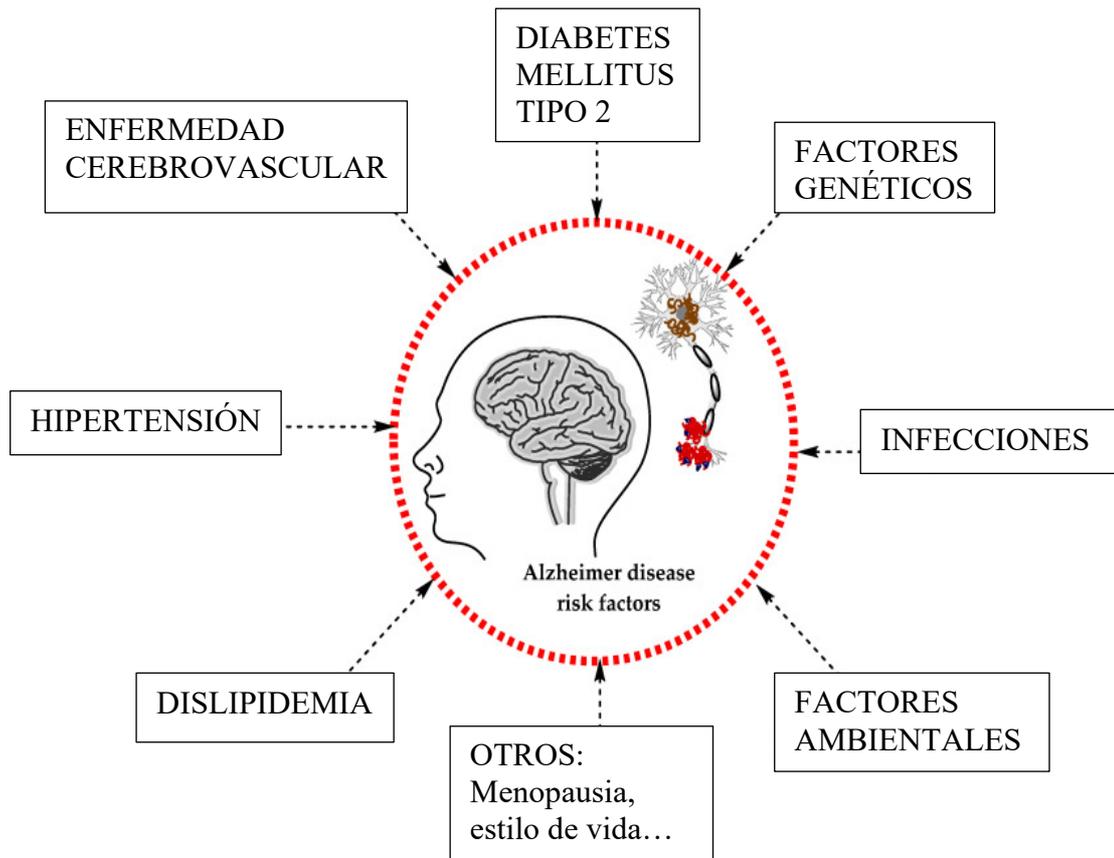


Figura 2. Principales factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer. Tomado de Breijjeh and Karaman, 2020.

## 1.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

Como comentamos anteriormente, la EA se caracteriza clínicamente por la presencia de placas extracelulares de  $A\beta$  y por los NFT de P-tau en el citoplasma neuronal. La proteína tau es una proteína asociada a microtúbulos, cuyas funciones son principalmente la de polimerizar la tubulina, además de estabilizar y transportar orgánulos intracelulares por microtúbulos. Tras la hiperfosforilación, esta proteína ya no sirve como estabilizador, por lo que provoca cierta citotoxicidad y daño neuronal. Actualmente, faltan estudios que indiquen perfectamente el mecanismo por el cual estos sucesos influyen en la EA, pero se puede afirmar que estos depósitos conducen a la atrofia y a la muerte celular por excitotoxicidad (definida como “estimulación excesiva de los receptores pertenecientes a neurotransmisores en las membranas neuronales”), además del colapso de la homeostasis del calcio, la inflamación y el agotamiento de la energía. Por todo ello, se

llega a un deterioro cognitivo que se manifiesta en procesos de memoria, aprendizaje u otras funciones (Silva et al., 2019).

Una de las teorías sobre la patogénesis de la EA, la llamada teoría de la cascada amiloide comenta que la acumulación cerebral de péptido A $\beta$ , generado por el desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de esta proteína, es el principal motivo por el que se desarrolla la EA, siendo otros eventos observados (incluida la formación de NFT) resultantes de este proceso (Silva et al., 2019).

Comentado A $\beta$ , proviene de la proteólisis enzimática de la proteína precursora amiloide (APP, del inglés *amyloid precursor protein*), la cual se genera fisiológicamente desempeñando un papel vital en la homeostasis cerebral. Este gen *APP*, se encuentra localizado en el cromosoma 21, lo que nos ayuda a concluir el por qué existe una mayor prevalencia de EA de inicio temprano en personas con trisomía 21 (Síndrome de Down). Según ciertos estudios la sobreexpresión de APP podría potenciar un aumento de péptido A $\beta$  cerebral, provocando una deposición por tanto mayor (Doran et al., 2017).

En cuanto al procesamiento de este APP, como podemos observar en la figura 3, nos encontramos con dos vías, una no amiloidógena y otra amiloidógena. La primera, está mediada por  $\alpha$ -secretasa, dando lugar a una escisión que tiene como resultado una molécula soluble sAPP $\alpha$ , la cual se ha demostrado que tiene una función neuroprotectora, ayudando a la supervivencia de las neuronas y protegiendo de la excitotoxicidad. Tras ella actúa la  $\gamma$ -secretasa escindiendo escindiendo el fragmento transmembrana C83 en dos fragmentos, p3 y  $\gamma$ -CTF.

Por otro lado, tenemos la vía amiloidógena, la cual está mediada por una  $\beta$ -secretasa, (normalmente es la enzima BACE1), que genera, tras la escisión del APP, un fragmento soluble de sAPP $\beta$ . Posteriormente, el fragmento transmembrana C99 vuelve a ser escindido por  $\gamma$ -secretasa, para finalmente obtener, en este caso, el péptido A $\beta$  y otro fragmento  $\gamma$ -CTF. A $\beta$  presenta la particularidad de que su tamaño puede variar entre 38 y 43 aminoácidos, siendo los más frecuentes los de 40 y los de 42 aminoácidos. Estas dos vías, en ausencia de patología, coexisten en equilibrio, aunque si existe una ligera tendencia donde se observa que la vía no amiloidógena se ve favorecida preferentemente (Silva et al., 2019).

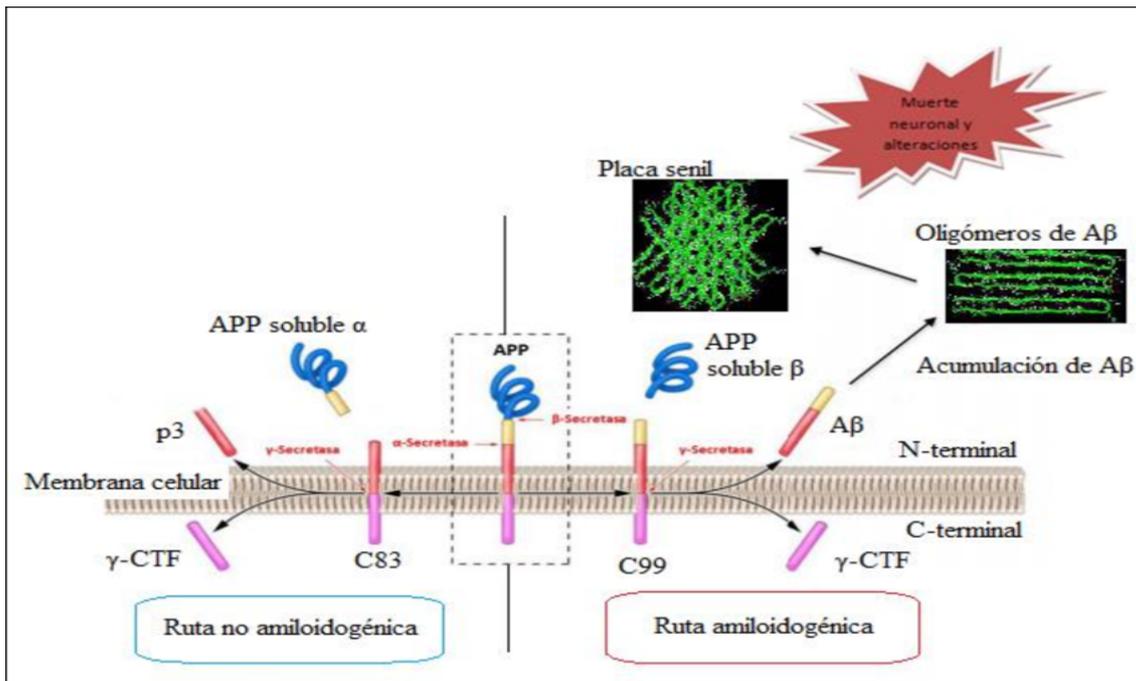


Figura 3. Procesamiento del APP. Figura mostrando las dos vías del procesamiento del APP y el origen de la formación del péptido Aβ. Tomada de [https://www.researchgate.net/publication/302966266\\_Dano\\_inflamatorio\\_y\\_estres\\_oxidativo\\_en\\_la\\_Enfermedad\\_de\\_Alzheimer\\_Efecto\\_de\\_polifenoles\\_y\\_cannabinoides](https://www.researchgate.net/publication/302966266_Dano_inflamatorio_y_estres_oxidativo_en_la_Enfermedad_de_Alzheimer_Efecto_de_polifenoles_y_cannabinoides)

Según ciertos análisis inmunohistoquímicos, se ha demostrado que el péptido Aβ<sub>42</sub> suele agregarse con mayor facilidad que el Aβ<sub>40</sub>, además de que en las placas amiloides observadas en pacientes con EA se encuentran en concentraciones más altas (Silva et al., 2019). Por otro lado, estos niveles de péptido Aβ<sub>42</sub> se encuentran disminuidos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EA, lo cual puede explicarse por la mayor deposición existente en las placas β-amiloides (Silva et al., 2019). Además, como último dato referente al péptido Aβ<sub>42</sub>, se ha observado que ciertas mutaciones tanto en el gen *APP* como en la presenilina (proteína que forma parte del complejo de la γ-secretasa), conducen a formas familiares de EA de inicio temprano, dando lugar a un aumento relativo del comentado péptido (Silva et al., 2019).

Normalmente, estos péptidos se organizan en forma monomérica, encargados de llevar a cabo una función protectora de sinapsis. Pero cuando éstos se acumulan formando oligómeros (figura 3), debido a unos niveles altos de péptido Aβ, forman una serie de fibrillas que se amontonan en las placas seniles, las cuales conducen a una toxicidad

neuronal y degeneración, favoreciendo la acumulación de A $\beta$  insoluble (Silva et al., 2019).

En cuanto a los NFT, actualmente no sabemos aún el mecanismo por el cual esta deposición de péptido A $\beta$  genera su formación, aunque sí existen ciertos científicos como Blurton-Jones y Laferla que sugieren cuatro mecanismos básicos (Blurton-Jones and Laferla, 2006):

1. El péptido A $\beta$  promueve la activación de GSK3 $\beta$ , una quinasa específica que tiene como función catalizar la hiperfosforilación de la proteína tau, lo que provocaría un cambio en su conformación, llevando así a cabo la formación de NFT.
2. La neuroinflamación generada por la deposición del péptido A $\beta$  es debida a la producción de citocinas proinflamatorias que estimulan la fosforilación de la proteína tau.
3. Además, también esta deposición provoca una reducción de la capacidad de degradación de la proteína tau por el proteosoma.
4. Ciertos defectos en el transporte axonal debidos al péptido A $\beta$ , pueden provocar una localización inadecuada tanto de la proteína tau como de su ARNm, pudiendo generar una hiperfosforilación y su posterior agregación en NFT.

### **1.3 Epidemiología**

Es un hecho que nos encontramos en un proceso de envejecimiento poblacional a nivel mundial sin precedentes en la historia, lo cual genera una mayor complejidad sobre la asistencia sanitaria y social desde el punto de vista de la salud pública. Este incremento de edad provoca a su vez un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas y una compresión de la morbilidad en aquellas edades ya avanzadas (Garre-Olmo, 2018).

Las demencias, y en este caso concreto, la EA, son síndromes clínicos muy frecuentes a partir de los 65 años. La EA es también conocida como la demencia más común de

demencia presenil-senil, ya que presenta una proporción aproximada de 50 a 57% de todos los casos de demencia, alcanzando su máxima incidencia entre los 50 y los 60 años de edad. Por el año 2015, existían en torno a unos 47 millones de personas que padecían algún tipo de demencia en el mundo y, si todo sigue la tendencia actual, nos llevará en el año 2050 a tener aproximadamente unos 130 millones de personas padeciéndola. Esto generará un gran coste económico para la sociedad, ya que el incremento entre los años 2010 y 2015 pasó de 604.000 dólares a los 818.000 dólares (Garre-Olmo, 2018).

Siguiendo los informes realizados por los análisis de unos 157 estudios epidemiológicos realizados en los últimos 30 años, la prevalencia de demencia se sitúa, dependiendo de la zona geográfica, entre el 2 y el 8% para mayores de 60 años (figura 4). A partir de esa edad, la prevalencia se dispara de forma exponencial con la edad, siendo mucho más frecuente en la mujer que en el hombre (Garre-Olmo, 2018). En España, en concreto, la prevalencia oscila entre el 5,5 y el 5,8% para personas hasta 65 años y 8,5-9,4% cuando superan los 70 años, lo cual es un dato bastante preocupante (Garre-Olmo, 2018).

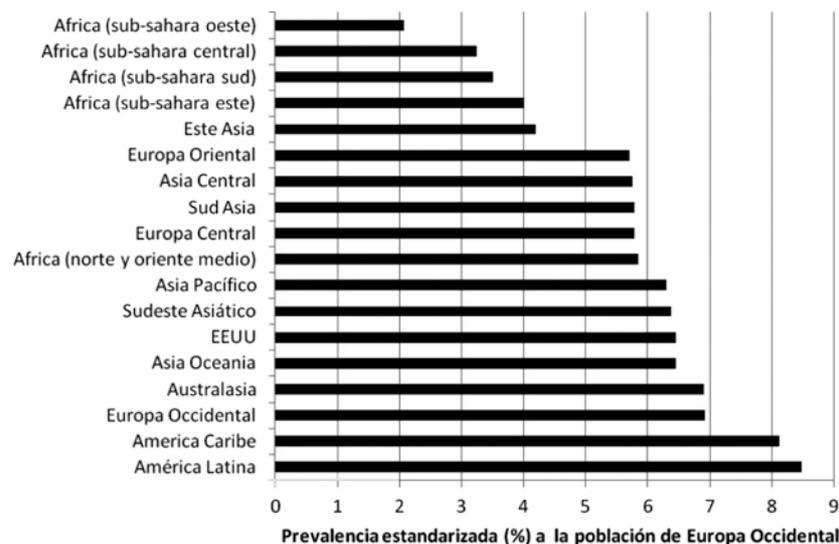


Figura 4. Estimación de la prevalencia de demencia en mayores de 60 años. Tomado de Garre-Olmo, 2018.

Por otro lado, la incidencia, como bien se puede observar en la figura 5, muestra que a medida que aumenta la edad, aumenta dicha incidencia hasta llegar a los 65-70 años de edad donde se genera un crecimiento exponencial. Además, como otro dato de interés,

tenemos la incidencia acumulada de demencia estimada para mayores de 60 años que, de acuerdo con un análisis, es de 52,8 por 1.000 (Garre-Olmo, 2018), y la tasa de incidencia, de 17,1 por 1.000 personas/año (Garre-Olmo, 2018).

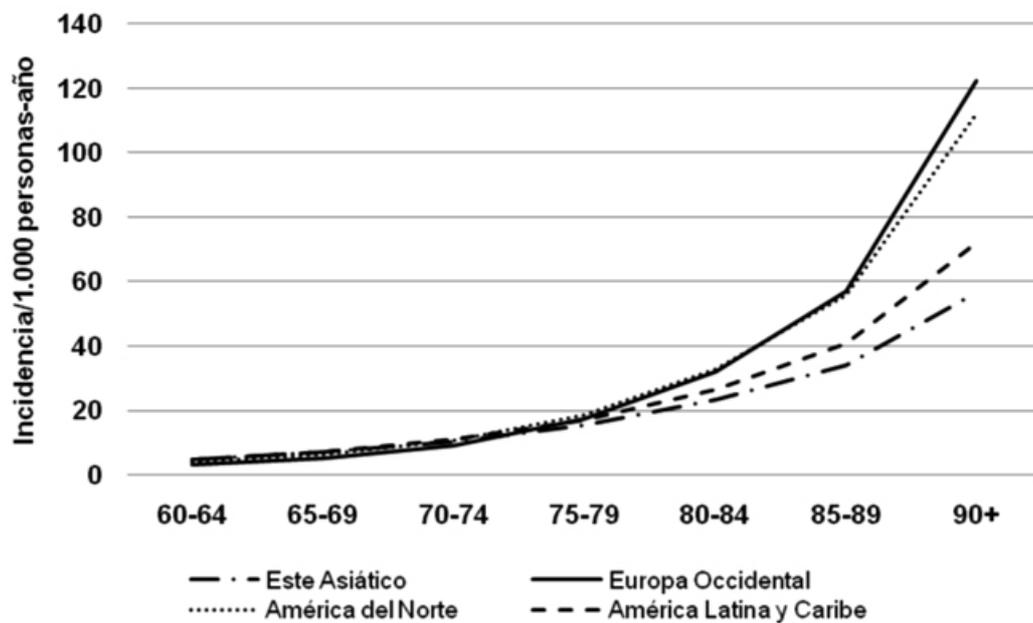


Figura 5. Estimación de la incidencia de demencia en mayores de 60 años. Puede observarse como a partir de los 65-70 años existe un crecimiento exponencial en la incidencia. Tomado de Garre-Olmo, 2018.

En los últimos 30 años se ha observado que tanto la EA como otras demencias se han colocado entre las 50 principales causas de mortalidad. Esto supone un problema tanto para los países más desarrollados, donde se pierde una gran calidad de vida por parte de los pacientes, como para la salud pública, donde existe una mayor carga debido a la aparición de nuevos casos y la supervivencia de los mismos tras el diagnóstico (Garre-Olmo, 2018).

Se pronostica un aumento de la esperanza de vida, lo que generaría, siguiendo la tendencia actual, a un aumento de casos de demencia. Por ello, actualmente se investiga en detectar y prevenir aquellos factores de riesgo que son modificables, como el tabaco o la hipertensión, con el fin de bajar esta incidencia (Garre-Olmo, 2018).

## **2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN**

El principal objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de los principales factores de riesgo asociados a la EA, indicando el mecanismo por el cual cada uno de ellos podría aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad.

## **3. METODOLOGÍA**

Se ha desarrollado una revisión bibliográfica acerca de los factores de riesgo asociados a la EA en la base de datos científica PubMed, utilizando como términos de búsqueda “Alzheimer disease” y “risk factors”.

Dentro de los criterios de inclusión para elegir las publicaciones más adecuadas, nos fijamos en 3 aspectos:

1. Disponibilidad on-line del artículo en versión a texto completo gratuitos.
2. Aquellos que proporcionaban una información relevante con respecto a lo que la revisión bibliográfica requería o resultaba de interés para el autor.
3. Fecha de publicación posterior al año 2003.

Por otro lado, como criterios de exclusión se consideraron aquellos artículos que no disponían de su versión a texto completo de forma gratuita on-line.

Se obtuvieron un total de 15.313 resultados inicialmente, de los cuales, 6.632 se podían obtener gratuitamente completos por Internet. De todos ellos, 6.402 fueron publicados en los últimos 19 años (2003-2022) siendo de todos ellos 1.428 revisiones bibliográficas.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 Factores de riesgo genéticos**

La EA podemos clasificarla en función de la edad a la que aparecen los primeros síntomas clínicos, siendo EA temprana aquella que se manifiesta antes de los 65 años y EA tardía cuando lo hace posterior a esa edad, siendo esta, la tardía, la más frecuente, constituyendo en torno al 90-95% de los casos (Silva et al., 2019).

Además, sabemos que una de las principales causas se atribuye a factores genéticos. Por un lado, la EA temprana suele atribuirse a mutaciones en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*.

Del gen *APP* podemos afirmar el descubrimiento de más de 30 mutaciones dominantes, las cuales pueden atribuirse a una pequeña proporción de casos de EA autosómico dominante en edades tempranas. Aquellas personas que presentan duplicidades en el gen *APP* y en sus secuencias vecinas, suelen manifestar EA clásica y angiopatía amiloide cerebral. La mayor proporción de casos de EA autosómico dominante de edad temprana se asocian a mutaciones en los genes *PSEN1* y *PSEN2* (Silva et al., 2019).

Tanto las mutaciones en el gen *APP* como en los genes *PSEN1* y *PSEN2*, generan un aumento de la relación A $\beta$ 42 y A $\beta$ 40, ya sea por un aumento de la expresión del primero, por una disminución del segundo, o, en el peor de los casos, por ambos sucesos. Este desequilibrio entre péptidos provoca una deposición temprana de A $\beta$  en el tejido cerebral, lo que favorece la cascada amiloidogénica (Calero et al., 2015).

Por otro lado, debemos hablar de la apolipoproteína E (ApoE), proteína implicada en el metabolismo lipídico y codificada por el gen *ApoE*, que se encuentra en el cromosoma 19. Conocemos actualmente tres alelos *ApoE*,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . El alelo  $\epsilon 4$  es el principal factor de riesgo para la EA de inicio tardío. Según ciertos estudios, este alelo es capaz de aumentar el riesgo de EA por tres en heterocigosidad, mientras que en homocigosis el aumento es mayor incluso, pudiendo llegar a multiplicarse el riesgo hasta por doce. Sin embargo, también debemos mencionar que el alelo  $\epsilon 2$ , lleva a cabo la función contraria, ya que es capaz de reducir el riesgo de desarrollo de EA (Karch and Goate, 2015).

A día de hoy, se han realizado muchos estudios tanto clínicos como in vitro, donde se han propuesto ciertos mecanismos para explicar las causas de la asociación entre *ApoE* y EA, aunque actualmente siguen sin llegar a una conclusión satisfactoria. Entre estos mecanismos, algunos muestran que la *ApoE* es capaz de unirse al péptido A $\beta$ . En concreto, la isoforma *ApoE4* se une favoreciendo su polimerización en fibrillas y su deposición, mientras que *ApoE2* actúa mejor promoviendo su aclaramiento, provocando así una disminución de la deposición en el tejido cerebral. Así, *ApoE* presenta efectos neuroprotectores, siempre y cuando *ApoE2* y *ApoE3* funcionen mejor que *ApoE4*. Por tanto, la regulación de las isoformas es un punto clave para no desarrollar la EA (Kim et al., 2009).

Por último, y como mecanismo más novedoso, el cual está aún por aclarar, se observaron ciertas alteraciones en el gen del receptor activador expresado en las células mieloides 2 (TREM2, del inglés *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*), las cuales elevaron el riesgo de EA en torno a un 3% (Guerreiro et al., 2013). Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 6p21, y la proteína TREM2, se encuentra abundantemente expresada en las células fagocíticas del SNC, las cuales tienen la función de regular las respuestas fagocíticas e inflamatorias producidas en el mismo. Su activación mediante la interacción de TREM2 Y DAP12 provoca una estimulación en la producción de quimiocinas CCL19 y CCL21. Se observó en un estudio llevado a cabo con 281 pacientes con EA y 504 personas sanas, que el receptor TREM2 presentaba una capacidad fagocítica deficiente de los cuerpos celulares neuronales apoptóticos, por ello que, su acumulación promovería la formación de un microambiente proinflamatorio, que agravaría la enfermedad (Guerreiro et al., 2013).

## **4.2 Diabetes Mellitus 2**

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es considerada como una enfermedad de evolución crónica compleja que se relaciona directamente con la edad y que está teniendo actualmente una gran prevalencia, por lo que es una de las principales preocupaciones de salud públicas. Actualmente existen en torno a unos 4 millones de pacientes que la padecen y se espera que este número aumente considerablemente. Dicha enfermedad se caracteriza por una marcada resistencia a la insulina unida a una inflamación crónica que puede conducir a una morbilidad y una mortalidad prematura (Cho et al., 2018).

Según aseguran ciertos estudios, los efectos de la DM2 en el cerebro están ya determinados: es un factor de riesgo tanto para el deterioro cognitivo como para la demencia. De hecho, la DM2 aumenta el riesgo de padecer demencia a largo plazo en más del doble y también sabemos, que uno de cada diez casos de demencia a nivel mundial es atribuible a DM2 (Cho et al., 2018).

Como podemos observar en la figura 6, esta resistencia a la insulina que se produce en la DM2 lleva a una serie de efectos que genera neurodegeneración, como pueden ser el defecto de la señalización a la insulina, la acumulación de A $\beta$ , la hiperfosforilación de tau, el daño vascular y la neuroinflamación.

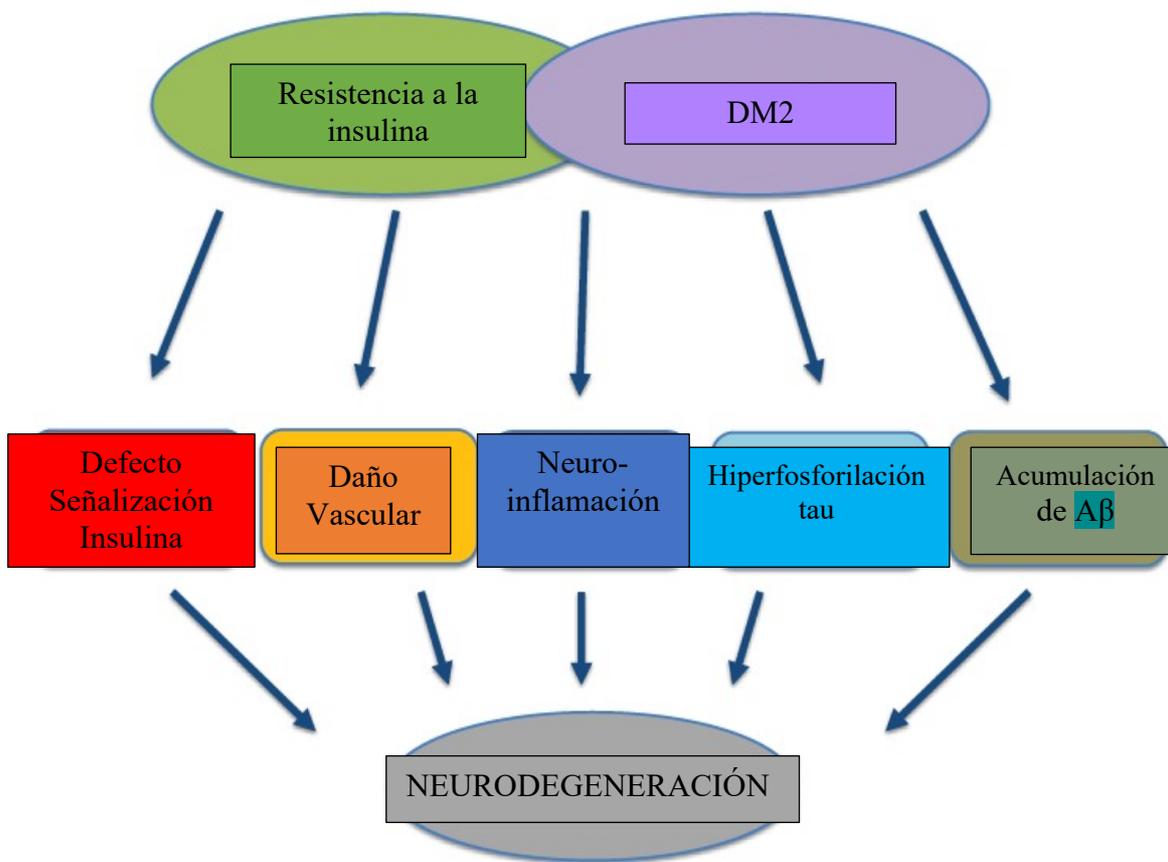


Figura 6. Consecuencias de la resistencia a la insulina a nivel cerebral. Tomado de Tumminia et al., 2018.

La EA y la DM2 comparten ciertos vínculos fisiopatológicos, los trastornos metabólicos que presenta el fenotipo diabético (hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia) se pueden relacionar tanto con la atrofia cerebral como con otras características patológicas de la EA. Dentro de ella, es característico la disminución de absorción de glucosa cerebral y el deterioro de su metabolismo, unido a que también puede existir una desregulación de la señalización de la insulina que contribuiría a acelerar la patogénesis de la EA (Tumminia et al., 2018).

Existen diversos estudios que demuestran la correlación entre los defectos de señalización de insulina y la EA. Por ejemplo, algunos autores demostraron que la expresión y la activación del receptor de insulina (IR, del inglés *insulin receptor*) y del factor de

crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, del inglés *insulin-like growth factor*) eran menores en aquellos pacientes que padecían EA en comparación con cerebros sanos (Denver and McClean, 2018). Otros aportaron que los niveles neocorticales de insulina y la unión a sus determinados receptores se encontraban reducidos en pacientes con EA (Tumminia et al., 2018).

Por otro lado, los oligómeros A $\beta$ , han demostrado causar efectos perjudiciales en la señalización de insulina, ya que inhiben la autofosforilación del receptor, provocando además una reducción importante de los niveles de IR y de la actividad en la superficie celular de las dendritas de las neuronas del hipocampo (Tumminia et al., 2018). Este hecho es crucial debido a que el IR desempeña un papel decisivo en los procesos neurológicos, como pueden ser el aprendizaje y la memoria. Por todo ello, podemos concluir que niveles bajos de IR inducidos por el oligómero A $\beta$  podría representar un mecanismo por el cual se dan características patológicas de la EA (Tumminia et al., 2018).

Otro aspecto a tener en cuenta es que la deficiencia en la señalización de la insulina podría también agravar la neurodegeneración debido a que existe un aumento de la fosforilación de tau. Este hecho es importante ya que se ha comprobado que tanto la insulina como el IGF-1 son capaces de regular la fosforilación de tau actuando sobre la quinasa GSK-3 $\beta$  de diversas neuronas. Esta quinasa tiene la función de fosforilar tau, por lo que si existe cierta deficiencia a la insulina acaba dando lugar a un aumento de la actividad de GSK-3 $\beta$ , resultando finalmente sobre una hiperfosforilación de tau (Tumminia et al., 2018). Por último sobre esta comentada deficiencia en la señalización de la insulina, debemos comentar que puede provocar un deterioro de la expresión del gen *tau*, lo cual conduciría a niveles bajos de tau soluble provocando la acumulación de tau hiperfosforilado, empeorando el colapso citoesquelético neuronal y ciertos deterioros en la formación de sinapsis (Tumminia et al., 2018).

Además, ciertos estudios demuestran que la disminución de la expresión de ARNm de tau presentada en pacientes con EA está directamente relacionada con el deterioro de la señalización de IGF-1 pudiendo concluir que existe una fuerte conexión entre ambas patologías (Tumminia et al., 2018).

En último lugar, se ha visto que los pacientes con EA presentan una clara disminución del flujo sanguíneo cerebral que podría resultar en una disminución de oxígeno, glucosa u otros nutrientes. La activación del IR regula la vasodilatación a través de la vía PI3K/Akt. Lo realiza estimulando la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, del inglés *endothelial nitric oxide synthase*), lo que resulta en la producción de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. En un estado de resistencia a la insulina, como el caso de la DM2, existe un deterioro de la vía PI3K, lo que desemboca en una disminución de la producción de NO y, por lo tanto, produce una vasoconstricción (Tumminia et al., 2018). Todo ello genera un déficit en la disponibilidad de ciertos nutrientes claves para el cerebro, generando un estrés oxidativo unido a la producción de especies reactivas de oxígeno, desembocando finalmente en una respuesta inflamatoria. Se liberan citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 $\beta$ , la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral, que al ser reclutadas por los macrófagos influyen en la aparición de aterosclerosis. Comentada respuesta inflamatoria podría ser una de las etapas tempranas de la patogénesis de la EA (Tumminia et al., 2018).

### **4.3 Enfermedad cerebrovascular asociada a la edad**

La relación entre enfermedad cerebrovascular asociada a la edad (ECV) y la EA resulta bastante complicada. Tanto las ECVs como la EA presentan muchos factores de riesgo parecidos, que a menudo se sobreponen, como son, *ApoE*  $\epsilon$ 4, DM2, hipertensión de mediana edad, obesidad e hipercolesterolemia y, obviamente, la edad. Existe un componente aditivo en los efectos tanto clínicos como patológicos entre ambas enfermedades y cada vez más se piensa que podrían interactuar mecánicamente a nivel celular, empeorando ambas por separado. Infartos hemorrágicos, vasculopatías, y cambios en la sustancia blanca cerebral aumentan significativamente el riesgo de demencia. Sin embargo, aún no se ha podido demostrar a ciencia cierta el alcance de esta interacción o su posible mecanismo, pero existen ciertas teorías cada vez más cercanas a la realidad (Love and Miners, 2016).

Dicho accidente cerebrovascular presenta varios mecanismos de acción mediante los cuales podrían generar un deterioro cognitivo y, a posteriori, el desarrollo de EA. Primero, porque puede provocar directamente daños en ciertas regiones cerebrales como el tálamo, el cual es importante para realizar ciertas funciones cognitivas como la memoria.

Segundo, porque comentado accidente cerebrovascular, puede aumentar también la deposición de A $\beta$ , generando más deterioro cognitivo (Reitz et al., 2011). Tercero, dicho accidente cerebrovascular provoca respuestas inflamatorias que alteran la función cognitiva. Por último, la hipoperfusión cerebral (disminución del flujo de sangre que pasa por el cerebro) conduce a una sobreexpresión de la quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5), la cual es una serina-treonina cinasa fundamental para la sinapsis y la plasticidad sináptica, desembocando finalmente tanto en el aprendizaje como en la memoria. Se ha demostrado que esta sobreexpresión genera apoptosis neuronal y posterior muerte, además de que también se cree que esta cinasa puede estar vinculada con una fosforilación anormal de tau, la cual genera la formación de NFT.

Todo ello empeoraría la neurodegeneración, influyendo en la EA (Reitz et al., 2011).

#### **4.4 Hipertensión**

Ciertos estudios han demostrado que la hipertensión (HTA) puede ser capaz de incrementar el riesgo de EA. Especialmente, se ha descrito en personas de mediana edad que al avanzar a edades mayores han concluido con un rendimiento cognitivo inferior en comparación con otras personas de mediana edad con la tensión normal (Skoog and Gustafson, 2006).

El mecanismo por el cual este factor de riesgo y la enfermedad se relacionan está todavía por definir. Aunque, sabiendo que la HTA es un factor de riesgo para accidentes cerebrovasculares y que frecuentemente se suele asociar con otros factores de riesgo como la DM2, la obesidad o la hipercolesteronemia potenciando el riesgo de ambos, nos hace llegar a la conclusión de que puede aumentar el riesgo de desarrollar EA debido a que éstos últimos han sido denominados como factores de riesgo de la enfermedad (Skoog and Gustafson, 2006).

Por otro lado, también sabemos que la HTA es capaz de provocar deformaciones en la pared vascular del cerebro, lo que puede conducir a una hipoperfusión e isquemia, los cuales conllevan a un aumento de la posibilidad de generar la enfermedad (Skoog and Gustafson, 2006).

Además, en la EA subclínica, aquella donde existen cambios celulares, tisulares u orgánicos pero el paciente aún no percibe síntomas, puede provocar un aumento de la presión arterial, los cuales si son tratados a tiempo con antihipertensivos pueden disminuir en una gran proporción el riesgo de desarrollar la EA (Skoog and Gustafson, 2006).

#### **4.5 Dislipidemia**

La dislipidemia es un factor de riesgo asociado a la EA ya que tanto los estudios epidemiológicos como los de laboratorio han demostrado que el nivel de colesterol es en torno a un 10% superior en aquellos pacientes que padecían EA en comparación con individuos sanos (Reitz, 2013). Esto nos hace pensar en una posible participación del colesterol en el desarrollo de la demencia, lo que sugiere que la dislipidemia es uno de esos factores de riesgo modificables y, por tanto, es lógico pensar que muchas investigaciones se centrarán en dirigir sus intervenciones terapéuticas hacia este factor de riesgo (Reitz, 2013).

A día de hoy, los mecanismos a través de los cuales ejerce su efecto no están del todo claros. Por un lado, está claro que la dislipidemia conduce a una enfermedad vascular y a ciertas alteraciones en la homeostasis del colesterol cerebral, las cuales ya han sido determinadas como algunas de las principales características patológicas de la EA (Reitz, 2013).

Por otro lado, también podríamos pensar que es capaz de empeorar la demencia debido a que es un componente del síndrome metabólico, el cual incluye el deterioro del metabolismo de la glucosa y la hipertensión. Por tanto, si sabemos que dichos factores del síndrome metabólico han sido relacionados con el deterioro cognitivo y que la dislipidemia es un factor predisponente del síndrome, podemos afirmar que ésta última es un claro factor de riesgo asociado a la EA (Reitz, 2013).

#### **4.6 Infecciones**

Otro importante factor de riesgo asociado a la EA son las infecciones crónicas que afectan al SNC, las cuales han demostrado ser otra causa de acumulación de placas A $\beta$  y NFT. Ciertos estudios mostraron que el virus del herpes simple (VHS-1) se encontró en pacientes portadores de alelos *ApoE- $\epsilon$ 4*, lo que se puede relacionar con el desarrollo de

EA. Este virus tiene capacidad replicativa en el cerebro, lo que podría generar una respuesta inflamatoria promoviendo la deposición de A $\beta$ , resultando en un daño grave en las neuronas, lo que podría desarrollar la EA (Breijyeh and Karaman, 2020).

Otros estudios liderados por Miklossy y Balin aportan la importancia de las infecciones bacterianas crónicas en la EA. Por poner algunos ejemplos, podemos nombrar a las espiroquetas *Treponema pallidum*, causantes de la demencia sifilítica, las cuales se acumulan en la corteza cerebral produciendo lesiones parecidas a los NFT, provocando un proceso neurodegenerativo (Breijyeh and Karaman, 2020).

Por último, como bien comentan Breijyeh y Karaman, no podemos dejar atrás la bacteria *de la neumonía por clamidia*, la cual es capaz de desencadenar la EA de inicio tardío mediante la alteración de la regulación del calcio y la apoptosis, lo que generaría un deterioro cognitivo con el correspondiente aumento del riesgo de padecer EA (Breijyeh and Karaman, 2020).

#### **4.7 Periodontitis**

La periodontitis se define como una enfermedad oral crónica que ocurre cuando se presenta inflamación o infección en las encías y no es tratada. La infección o inflamación se diseminan desde las encías hasta los ligamentos y el hueso que sirven de soporte a los dientes (Liccardo et al., 2020).

A veces pensamos que el cerebro no está relacionado con el sistema inmunitario, aunque ciertos estudios han demostrado que las inflamaciones crónicas contribuyen a la neurodegeneración activando la microglía y la liberación de moléculas proinflamatorias, provocando la EA (Liccardo et al., 2020).

Existen diversas teorías que apoyan por tanto la relación directa entre inflamación neuronal y no neuronal y la progresión de la EA. Con respecto a la periodontitis aún no se conocen por completo los mecanismos por los cuales existe esta relación directa, aunque se piensa actualmente que los patógenos orales pueden alcanzar el torrente sanguíneo, generando una inflamación sistémica que influye de forma negativa sobre la función cerebral. Comentados patógenos liberan una serie de proteínas tóxicas que pueden afectar negativamente al cerebro de pacientes con EA. Por ello, cuando nos encontramos en estadios más avanzados de la enfermedad, los pacientes no se adhieren adecuadamente a las prácticas de higiene bucal, lo que podría generar una disbiosis oral

que muy probablemente desembocaría en una infección como, puede ser la periodontitis (Liccardo et al., 2020). Por tanto, la periodontitis y la EA coexisten, lo que aún desconocemos es cual es la que se produce primero. Algunos estudios se posicionan hacia una, mientras que otros promulgan lo contrario. Es necesario llevar a cabo más estudios para saber concretamente la asociación entre estas dos enfermedades. Aun así, podemos concluir que una higiene bucal eficiente, generaría un aumento en la calidad de vida y una disminución del riesgo de padecer EA. Debemos, por tanto, tratar de evitar fuentes de inflamación periférica para tratar de evitar una neurodegeneración (Liccardo et al., 2020).

#### **4.8 Exposición a metales**

Todos sabemos que nos encontramos en un ambiente en el cual a menudo nos exponemos a metales que se encuentran en la naturaleza y en los sistemas biológicos. Éstos se pueden dividir en biometales, los cuales poseen funciones fisiológicas sobre organismos vivos, como el cobre o el zinc, y otros metales tóxicos que no tienen función biológica, como por ejemplo el Aluminio (Al). Éste último es reconocido por formar parte de alimentos procesados, cosméticos, diversos preparados médicos, medicamentos y otros. En nuestro sistema el Al es capaz de unirse a la transferrina de plasma y a ciertas moléculas de citrato que pueden mediar en la transferencia de Al al cerebro (Colomina and Peris-Sampedro, 2017).

Ha sido demostrado por diversos estudios que este Al se puede quedar almacenado en diversas regiones del cerebro como por ejemplo la corteza, el hipocampo o el cerebelo, pudiendo interactuar con algunas proteínas provocando un mal plegamiento, una agregación o la propia fosforilación de proteínas que se encuentran ya fosforiladas, como puede ser la proteína tau, protagonista de la EA (Colomina and Peris-Sampedro, 2017).

Por otro lado, observamos la interacción del Plomo (Pb), el cual es capaz de competir con el sitio de unión de ciertos biometales como bien puede ser el Calcio, por lo que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica de forma inmediata. Este hecho puede modificar tanto la diferenciación neuronal como la sinaptogénesis pudiendo generar daños muy graves. Según ciertos estudios, la exposición de forma directa y/o indirecta al Pb se asoció

a la EA, debido a que es capaz de aumentar la expresión de  $\beta$ -secretasa y la acumulación de  $A\beta$  (Huat et al., 2019).

Por último, tenemos el cadmio (Cd). El Cd es un metal cancerígeno capaz de solubilizarse en agua, el cual tiene la capacidad de atravesar también la barrera hematoencefálica de la misma forma que el Pb, generando los mismos daños neuronales. Se ha demostrado que los iones de Cd podrían estar involucrados en la agregación de placas  $A\beta$  y en la auto-agregación de tau a nivel cerebral.

Por todos estos resultados concluyentes de diversos estudios podemos afirmar que la exposición a ciertos metales como los recién nombrados podrían tener un efecto negativo sobre la EA, considerándose por tanto un factor de riesgo a tener en cuenta (Huat et al., 2019).

#### **4.9 Exposición al tabaco**

El envejecimiento y el genotipo *ApoE* pueden interactuar con otros posibles factores de riesgo genéticos y/o ambientales modificables para aumentar la fisiopatología relacionada con la EA y el riesgo de EA. Así, muchos investigadores han enfocado su búsqueda en factores de riesgo considerados como "modificables", es decir, aquellos que dependen del propio paciente y que al tratarlos de manera positiva reducen su prevalencia en la etapa preclínica asintomática, promoviendo una disminución considerable en el riesgo de padecer la EA (Durazzo et al., 2014).

El consumo de tabaco tanto en adolescentes, jóvenes, adultos o ancianos sin ningún tipo de patología clínicamente significativa previa se asocia con ciertas anomalías neurocognitivas y/o neurobiológicas. Éstos, según ciertos estudios, demostraron tener un rendimiento bastante inferior en actividades relacionadas tanto con la atención, el aprendizaje, la memoria, la velocidad de procesamiento y otros, como el control de impulsos, en comparación con aquellos considerados "no fumadores" (Durazzo et al., 2014).

Además, también presentaron anomalías en la morfología tanto a nivel de la región cortical, subcortical y en el hipocampo a nivel tanto de volumen como de grosor. Algunos neurobiólogos demostraron además que en tempranas edades, existía una atrofia considerable en algunas zonas como por ejemplo, el hipocampo, y ciertos déficits del

metabolismo de la glucosa en EA de estadio temprano debido al consumo de tabaco (Durazzo et al., 2010).

Ha sido demostrado por muchos estudios que la exposición tanto al humo del cigarrillo como a la nicotina se asocia directamente con la generación de radicales libres. Esto produce un aumento del estrés oxidativo (EsO) tanto en estructuras celulares como en macromoléculas, como podrían ser los lípidos de membrana o las proteínas. Se ha visto en tejidos cerebrales de rata que la exposición crónica ha comentado humo disminuye significativamente las ATPasas unidas a la membrana, lo que altera significativamente la homeostasis iónica generando un aumento de los niveles de  $Ca^{2+}$  en las mitocondrias, el cual se asocia con una lesión o muerte neuronal (Durazzo et al., 2010).

Como mecanismo llevado a cabo por el EsO sabemos que produce un aumento de la actividad de la vía proteolítica responsable de generar isoformas  $A\beta$ , además de la fosforilación anormal de tau y el aumento de concentraciones de tau hiperfosforiladas. Por ello, el comentado EsO puede favorecer la aparición tanto de la fisiopatología como de la neuropatología de la EA (Durazzo et al., 2014).

Por otro lado, ciertos estudios post mortem realizados en seres humanos fumadores mostraron una deposición bastante más elevada de  $A\beta$  (Durazzo et al., 2014). También, en algún control cognitivo en personas mayores fumadoras se mostró una retención de Florbetapir (marcador de la deposición fibrilar de  $A\beta$  en muchas regiones cerebrales) (Durazzo et al., 2014).

Por último, sabemos que el hecho de fumar proporciona un mayor riesgo de generar enfermedades cerebrovasculares, ya que el EsO generado por el tabaco contribuye potencialmente a desarrollar dichas lesiones cerebrovasculares, las cuales ya han sido mencionadas en esta revisión y que directamente generan un aumento del riesgo de desarrollar EA (Durazzo et al., 2014).

#### **4.10 Menopausia**

Según ciertos estudios epidemiológicos, las mujeres constituyen dos tercios de las personas que viven con EA, por lo que podemos afirmar que el sexo femenino es un factor de riesgo para desarrollar la EA de inicio tardío. Además, sabemos que la EA no es una enfermedad que comience a edades avanzadas, sino que tiene lugar mucho antes de que

los síntomas clínicos se manifiesten, por lo que no podemos adjudicar la mayor prevalencia de dicha enfermedad en mujeres debido a su mayor esperanza de vida (Scheyer et al., 2018).

La menopausia (MT) es un cambio neuroendocrino que se genera en la mujer el cual concluye con la senescencia reproductiva, además de que también es capaz de manifestar muchos cambios a nivel neurológico, sobre todo, en aquellos sistemas que están regulados por estrógenos como pueden ser la termorregulación, el sueño o la depresión. Según ciertos estudios preclínicos, el estrógeno juega un papel fundamental en dichos cambios neurológicos debido a que puede inducir a un estado hipometabólico al existir un desacoplamiento del metabolismo de la energía cerebral mediado por él (Scheyer et al. 2018).

Existen ciertos estudios actualizados de imágenes cerebrales donde se ha descubierto que las mujeres entre 40 y 60 años (perimenopáusicas y posmenopáusicas) manifiestan un fenotipo de EA que presenta un ascenso en la deposición de  $A\beta$  y una bajada de actividad metabólica (Mosconi et al., 2017a). En dichos estudios se demostró un hipometabolismo cerebral en las mismas regiones cerebrales que los pacientes clínicos con EA, unido además a un descenso correlacionado en la actividad mitocondrial de la ciclooxigenasa. A destacar de este estudio que dichos problemas bioenergéticos se manifestaron siendo las mujeres posmenopáusicas las que más lo acusaron y, las premenopáusicas, las que menos (Mosconi et al., 2017a).

Muchos de los síntomas neurológicos de la MT han sido considerados como factores de riesgo de EA, como bien pueden ser los sofocos (desregulación de la temperatura), el insomnio, la disfunción cognitiva, entre otros. Además, presentan la característica de coexistir tanto en gravedad como en acontecimientos, los cuales, también se siguen dando en la posmenopausia. La duración de estos síntomas neurológicos podría ser consecuencia de un fallo en un sistema mediado por estrógeno, como por ejemplo, la propia red de receptores (Scheyer et al., 2018).

La red de receptores de estrógeno es la encargada de hacer que el cerebro responda de manera adecuada a la regulación del metabolismo de la energía cerebral. Un déficit en su disponibilidad o en su red de receptores pueden causar graves problemas tanto en la

señalización intracelular como en la disponibilidad de energía. Estos receptores se encuentran localizados en membranas plasmáticas, mitocondrias y núcleo de las células, principalmente en el hipotálamo, zona del cerebro donde se lleva a cabo la termorregulación, el control del sueño y de los ritmos circadianos. También se encuentran en regiones cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, como bien pueden ser la corteza prefrontal, el hipocampo o la amígdala (Scheyer et al., 2018).

La MT también se puede asociar a ciertos cambios en los receptores de estrógeno, cambios en ciertas expresiones de proteínas, incluso en degradaciones de dicho receptor (Brinton et al., 2015). El cerebro detecta dichos sucesos y compensa el desequilibrio, pero es cierto que existen ciertas ocasiones en las que esta compensación solo se expresa en un determinado subconjunto de redes neuronales reguladas por estrógeno, por lo que, genera el fenotipo neurológico característico de la MT (Brinton et al., 2015).

Entrando en profundidad, durante la perimenopausia, la regulación estrogénica cae y provoca un estado hipometabólico debido a una desregulación del metabolismo de la glucosa cerebral. Según algunos estudios preclínicos, cuando esto ocurre, los sistemas encargados de activar el estrógeno también caen provocando un hipometabolismo, el cual unido a una función mitocondrial reducida y un daño oxidativo posterior, generan una acumulación de patología A $\beta$  y una disfunción neuronal, las cuales son significativas de intensificar el riesgo de desarrollar EA de fase tardía (Scheyer et al., 2018).

Además, se han realizado ciertos estudios de imágenes cerebrales con el fin de determinar el riesgo prevalente de EA durante la época de transición endocrina en hombres y mujeres, para poder así detectar la posible aparición de un endofenotipo de EA dependiente del sexo que se manifiesta con deposición de placas A $\beta$ , hipometabolismo de glucosa y atrofia cerebral (Mosconi et al., 2017b).

Al comparar hombres con mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas de la misma edad se certificaron diferencias entre biomarcadores de EA, entre ellas, la reducción de la medición de las tasas metabólicas cerebrales de glucosa (CMR<sub>glc</sub>, del inglés *Measurement of Cerebral Metabolic Rates of Glucose*), la pérdida de cierta materia

blanca y gris en regiones del cerebro y la mayor acumulación de  $A\beta$ , la cual destacó en aquellas mujeres posmenopáusicas positivas para *ApoE-4* (Mosconi et al., 2017b).

Un estudio de seguimiento de Tomografía por Emisión de Positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*), definida como "técnica no invasiva de diagnóstico de la Medicina Nuclear basado en detectar la distribución en el cuerpo de un radiofármaco, el cual ha sido administrado previamente en pequeñas dosis" (figura 7), investigó ciertos cambios en biomarcadores de EA. En primer lugar, las mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y posmenopáusicas mostraban cierto hipometabolismo en las mismas regiones cerebrales que los pacientes clínicos con EA, así como reducciones correlacionadas en la actividad de la citocromo oxidasa mitocondrial plaquetaria (COX, complejo de cadena de transporte de electrones IV), un paso limitante de la velocidad en la producción de ATP (Mosconi et al., 2017a). Se observó un efecto de gradiente de modo que las anomalías bioenergéticas volvieron a ser más pronunciadas en las mujeres posmenopáusicas, intermedias en las perimenopáusicas y más bajas en las mujeres premenopáusicas. Los resultados fueron independientes de la edad, la educación y el genotipo ApoE (Mosconi et al., 2017a).

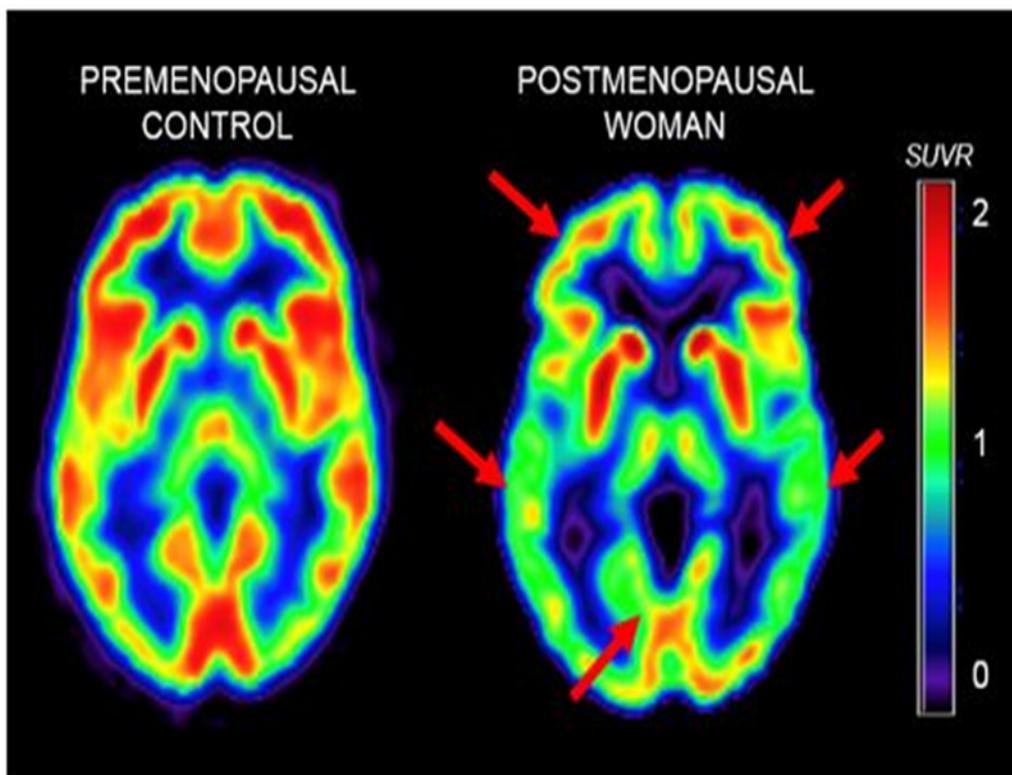


Figura 7. Exploraciones PET de dos participantes femeninas representativas en las etapas premenopáusicas (lado izquierdo de la imagen) y postmenopáusica (lado derecho de la figura). Tomado de Scheyer et al., 2018.

Por todo lo anterior, debemos comentar que existen ciertas alternativas a la hipótesis de la cascada amiloide. La reducción de la actividad metabólica en mujeres postmenopáusicas podría ser consecuencia de una crisis bioenergética y mitocondrial producida en el cerebro durante la MT. A día de hoy, son necesarios más estudios por imágenes para concluir esta afirmación y saber dónde se encuentra la disfunción bioenergética en la forma tardía de la EA (Scheyer et al., 2018).

## **5. CONCLUSIONES**

Todos estamos de acuerdo en que la EA se está convirtiendo en un serio problema de salud pública debido a la unión de varios efectos que se sobreponen, como son, el aumento masivo de casos, el envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida. Todo ello supondrá un gran gasto al sistema de salud, el cual no está preparado para asumirlo.

Por ello, se está realizando un gran trabajo a nivel científico para tratar de entender mejor esta demencia con el fin de encontrar soluciones/terapias para afrontarla, y lo que podría ser mejor, prevenirla. En este aspecto, tiene gran importancia el estudio de nuevos factores de riesgo, donde principalmente debemos centrarnos en aquellos que puedan depender de nosotros mismos, es decir, aquellos factores de riesgo modificables. Tampoco podemos olvidarnos de los factores de riesgo genéticos, ya que también son importantes debido a que pueden ayudar a entender mejor los procesos patológicos en el desarrollo de la EA, a pesar de que actualmente no existe ninguna intervención para tratarlos.

Los factores de riesgo modificables como la DM2 o la hipertensión han de ser vigilados constantemente con el fin de prevenir alguna complicación o simplemente para mejorar la calidad de vida de los pacientes, de sus familias y/o de sus cuidadores. La EA es una enfermedad multifactorial como hemos podido ver en esta revisión, y en algunas ocasiones, los factores son prevenibles. Dado que actualmente existen muy pocas

estrategias farmacológicas para abordar la EA, y ninguna de ellas capaz de modificar los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad, tiene una gran importancia el estudio de los factores de riesgo como una estrategia muy relevante a la hora del manejo clínico, con el fin de prevenir la EA. Debemos hacer un llamamiento al compromiso social para la realización de tareas físicas y/o cognitivas con el fin de fortalecer nuestro cuerpo y mente disminuyendo el riesgo de EA.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre-Rueda, Diana. (2014). Daño inflamatorio y estrés oxidativo en la Enfermedad de Alzheimer. Efecto de polifenoles y cannabinoides. 10.13140/RG.2.1.5099.6080.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011 Mar 19;377(9770):1019–31.
- Blurton-Jones M, Laferla FM. Pathways by which Abeta facilitates tau pathology. *Curr Alzheimer Res*. 2006 Dec;3(5):437–48.
- Brejyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24).
- Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jul;11(7):393–405.
- Calero M, Gómez-Ramos A, Calero O, Soriano E, Avila J, Medina M. Additional mechanisms conferring genetic susceptibility to Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:138.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271–81.
- Colomina MT, Peris-Sampedro F. Aluminum and Alzheimer's Disease. *Adv Neurobiol*. 2017;18:183–97.
- Doran E, Keator D, Head E, Phelan MJ, Kim R, Totoiu M, et al. Down Syndrome, Partial Trisomy 21, and Absence of Alzheimer's Disease: The Role of APP. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(2):459–70.
- Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2014 Jun;10(3 Suppl):S122-45.

Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Nixon SJ. Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(10):3760–91.

Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer’s disease and other dementias]. *Rev Neurol*. 2018 Jun 1;66(11):377–86.

Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):117–27.

Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer’s Disease and Neuroinflammation. *J Mol Biol*. 2019;431(9):1843–68.

Karch CM, Goate AM. Alzheimer’s disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43–51.

Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer’s disease. *Neuron*. 2009 Aug 13;63(3):287–303.

de la Monte SM, Chen GJ, Rivera E, Wands JR. Neuronal thread protein regulation and interaction with microtubule-associated proteins in SH-Sy5y neuronal cells. *Cell Mol Life Sci*. 2003 Dec;60(12):2679–91.

Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, et al. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer’s Disease. *Front Physiol*. 2020;11:683.

Love S, Miners JS. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):645–58.

Mosconi L, Berti V, Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Osorio RS, et al. Perimenopause and emergence of an Alzheimer’s bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS One*. 2017a;12(10):e0185926.

Mosconi L, Berti V, Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Varsavsky I, et al. Sex differences in Alzheimer risk. *Neurology*. 2017b Sep 26;89(13):1382–90.

Reitz C. Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer’s Disease. *Current Atherosclerosis Reports*. 2013 Mar 18;15(3):307.

Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):137–52.

Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, et al. Female Sex and Alzheimer’s Risk: The Menopause Connection. *The Journal Of Prevention of Alzheimer’s Disease*. 2018;1–6.

Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019 May 9;26(1):33.

Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2006 Sep;28(6):605–11.

Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 24;19(11).

## **7. WEBGRAFÍA**

Aguirre-Rueda, Diana. (2014). Daño inflamatorio y estrés oxidativo en la Enfermedad de Alzheimer. Efecto de polifenoles y cannabinoides. (en línea)

Consultado en (Junio, 2022). Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/publication/302966266\\_Dano\\_inflamatorio\\_y\\_estres\\_oxidativo\\_en\\_la\\_Enfermedad\\_de\\_Alzheimer\\_Efecto\\_de\\_polifenoles\\_y\\_cannabinoides](https://www.researchgate.net/publication/302966266_Dano_inflamatorio_y_estres_oxidativo_en_la_Enfermedad_de_Alzheimer_Efecto_de_polifenoles_y_cannabinoides)